



Title	Effect of Locally Applied Fluvastatin in Low-turnover Osteoporosis Model Mouse with Femur Bone Defect
Author(s)	大平, 貴士
Journal	, (): -
URL	http://hdl.handle.net/10130/3622
Right	

氏名	大平 貴士
学位	博士（歯学）
学位記番号	第 2 1 0 6 号（甲 第 1319 号）
学位授与年月日	平成 2 7 年 3 月 3 1 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
論文審査委員	主査 井上 孝 教 授 副査 柴原 孝彦 教 授 副査 矢島 安朝 教 授 副査 吉成 正雄 教 授 副査 笠原 正貴 教 授
学位論文名	Effect of Locally Applied Fluvastatin in Low-turnover Osteoporosis Model Mouse with Femur Bone Defect

学位論文内容の要旨

1. 研究目的

骨粗鬆症はインプラント治療のリスクファクターとして知られており、その中でも低回転型骨粗鬆症は、歯科インプラント治療を行う上で高齢者全てが対象となるため、大変重要な問題であると認識されている。一方、高脂血症治療薬の HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチン系薬剤は、骨形成タンパク（BMP-2）を発現させ、骨芽細胞の分化促進や骨粗鬆症患者への骨量増加に効果があることが示唆されている。我々のグループによる過去の研究により、フルバスタチンの局所投与（フルバスタチン・ゼラチン複合体使用）は、正常ラット骨欠損モデルにおいて骨形成を促進することが報告されている。そこで、本研究の目的は、低回転型骨粗鬆症モデルにおける骨欠損の治癒におけるフルバスタチン・スタチン複合体の局所投与の効果を調査することである。

2. 研究方法

7.5mg/mL ゼラチン水溶液に各濃度フルバスタチンを溶解し、フルバスタチン - ゼラチン複合体水溶液を作製した。複合体溶液 1 : 空気 2 で混和し発泡させて、フリーズドライを行い、スポンジ状に成形した。そのスポンジを 125℃、30 分乾燥下で加熱し、熱架橋を行い、直径 1.0mm、高さ 1.0mm に切り出して、フルバスタチン - ゼラチン複合体スポンジとして使用した。各複合体スポンジに含まれるフルバスタチン量は 0 (control)、0.1、0.2、0.4nmol に調整した。動物実験には 20 週齢の低回転型骨粗鬆症モデルマウス（SAMP6）およびコントロールマウス（SAMR1）を用い、両側大腿骨遠位骨端より 3mm の部位に直径 1.0 mm、深さ 1.0mm の円柱状の骨欠損を作製した。骨欠損部に複合体スポンジ

を挿入し閉創した。実験期間は術直後、術後 7、14、21 日とした。放射線学的評価として実験動物用 μ CT による X 線画像を撮影し、三次元骨梁構造計測ソフトウェアにより術直後と術後 7、14、21 日の差分を計測し、新生骨量の定量を行った。また、術後 14、21 日に H-E 染色による組織学的評価もあわせて行った。

3. 研究成績および結論

SAMP6 において、術後 14、21 日において control、0.4nmol と比較し、0.1nmol、0.2nmol において有意に骨形成量が増加し、SAMR1 においても同様の傾向が認められた。組織学的観察では SAMP6、SAMR1 共に骨髓領域内に新生骨の形成が観察され control、0.4nmol と比較し 0.1nmol、0.2nmol において海綿骨領域に海綿骨様構造の形成が多く観察された。SAMP6 と SAMR1 を比較すると、SAMR1 で骨形成量が有意に大きく、フルバスタチンの至適濃度は SAMP6 と SAMR1 では異なることが示された。

以上より、フルバスタチン - ゼラチン複合体の局所投与は低回転型骨粗鬆症モデルマウスの骨形成を促進することが明らかとなった。

最終試験の結果の要旨および担当者

報 告 番 号	甲 第 1 3 1 9 号	氏 名	大平 貴士
最終試験担当者	主 査 副 査	井上 孝 柴原 孝彦 矢島 安朝 吉成 正雄 笠原 正貴	教 授 教 授 教 授 教 授 教 授
最終試験施行日	平成 2 7 年 2 月 6 日		
試 験 科 目	口腔インプラント学		
試 験 方 法	口頭試問		
試 験 問 題	主題ならびに関連問題		
<u>結果の要旨</u> 本審査委員会は主題ならびに関連問題について最終試験を行った結果、十分な学識を有することを認め、合格と判定した。			

学位論文審査の要旨

骨粗鬆症はインプラント治療のリスクファクターとして知られており、その中でも低回転型骨粗鬆症は、歯科インプラント治療を行う上で高齢者全てが対象となるため、大変重要な問題であると認識されている。

過去の研究により、フルバスタチンの局所投与（フルバスタチン・ゼラチン複合体使用）は、正常ラット骨欠損モデルにおいて骨形成を促進することが報告されている。しかし、低回転型骨粗鬆症モデルの骨欠損の治癒におけるフルバスタチン・ゼラチン複合体局所投与の効果は、これまでに明らかになっていない。本研究は低回転型骨粗鬆症モデルマウス（SAMP6）とコントロールマウス（SAMR1）に大腿骨骨欠損部にフルバスタチン・ゼラチン複合体を局所投与し、 μ CTにおける放射線学的評価とH-E染色による組織学的評価を行った。その結果、フルバスタチン・ゼラチン複合体局所投与によりSAMP6の骨形成を促進することが明らかとなった。

本審査委員会では1) SAMP6とSAMR1の差について2) 免疫組織化学染色の有用性について3) 実験デザインの明確化、4)フルバスタチン・ゼラチン複合体スポンジの詳細について5)20週齢という高齢のマウスを使用した理由などについて質疑および討論が行われた。

1)に関しては、SAMR1がSAMP6と比較し有意に新生骨量が大きいことが確認された。2)に関しては、免疫組織化学染色の陽性細胞数に明らかな差を認めないため、論文から削除することとした。3)に関しては、フルバスタチン・ゼラチン複合体溶液のpHは、フルバスタチンの濃度で若干変化があるが、pH=8～9の間であった。また、フルバスタチンの溶出速度はフルバスタチン・ゼラチン複合体の溶解速度に比例することが知られており、本研究ではゼラチンを熱架橋で調整することにより、フルバスタチン・ゼラチン複合体が約3日間で溶解するように調整した。4)に関しては、過去の報告によりSAMP6は15～20週齢で低回転型骨粗鬆症を発症することが知られているためである。などと概ね妥当な回答が得られた。また、論文の構成や図表など改善の指摘があり、これらは後日すみやかに修正され再確認された。

以上より、本研究で得られた結果は、今後の歯学の進歩、発展に寄与するところ大であり、学位授与に値するものと判定した。